

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-056412  
(43)Date of publication of application : 12.03.1991

---

(51)Int.CI. A61K 9/16

---

(21)Application number : 02-131437 (71)Applicant : RHONE POULENC SANTE  
(22)Date of filing : 23.05.1990 (72)Inventor : COURTEILLE FREDERIC  
VANHOEVE MAGALI

---

(30)Priority  
Priority number : 89 8906781 Priority date : 24.05.1989 Priority country : FR

---

## (54) NEW POROUS PHARMACEUTICAL FORM AND ITS PREPARATION

### (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a porous, unitary freeze-dried pharmaceutical form consisting of an inclusion compound comprising one or more active substances and cyclodextrin, a diluent and/or a binder, and optionally one or more additives, capable of being easily administered, and exhibiting sufficient biological utility.

CONSTITUTION: This porous pharmaceutical form is obtained by preparing a paste comprising (A) an inclusion compound comprising one or more kinds of active ingredients, cyclodextrin (preferably  $\beta$ -cyclodextrin), and optionally an additive facilitating inclusion (e.g. a buffering agent, an electrolyte), (B) a diluent, such as mannitol, lactose and/or a binder such as gelatin, an alginic salt, and (C) optionally one or more additives such as a flavor, a disintegrator, a coloring agent and/or a stabilizer, dividing the prepared paste into units each having a prescribed shape and a volume, lyophilizing the units, and optionally further dividing the lyophilized products. The form is especially effective for active substances which are insoluble or unstable or which have nonacceptable tastes or insufficient biological utilities.

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

平3-56412

⑬ Int.Cl.

A 61 K 9/16

識別記号

府内整理番号

B 7624-4C  
E 7624-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)3月12日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全7頁)

⑮ 発明の名称 新規の多孔性製剤及びその製造方法

⑯ 特願 平2-131437

⑰ 出願 平2(1990)5月23日

優先権主張 ⑮ 1989年5月24日 ⑯ フランス(FR) ⑰ 8906781

⑱ 発明者 フレデリク・クールティユ ⑮ フランス国94230カシヤン・リュデュドクトウールウヌイユ 9

⑲ 発明者 マガリ・バヌーブ ⑮ フランス国91600サビニ エス/オルジュ・リュデコクリコ 1

⑳ 出願人 ローンープーラン・サント ⑮ フランス国92160アントニイ・アベニューレイモンドアロン 20

㉑ 代理人 弁理士 小田島 平吉

明細書

1 発明の名称

新規の多孔性製剤及びその製造方法

2 特許請求の範囲

1. a) 一種以上の活性物質、シクロデキストリン、及び、任意的に、包接を促進する添加剤から成る包接化合物；

b) 少くとも一種の希釈剤及び／又は結合剤；並びに

c) 任意的に、一種以上の風味料、崩壊剤、着色剤及び／又は安定剤から成る、均一な外観を有する、多孔性、凍結乾燥した単位製剤。

2. 1) a) 一種以上の活性物質、シクロデキストリン、及び、任意的に、包接を促進する添加剤から成る包接化合物；

b) 少くとも一種の希釈剤及び／又は結合剤；並びに

c) 任意的に、一種以上の風味料、崩壊剤、着色剤及び／又は安定剤、並びに

にペーストの粘度を必要な値に調節する

ために十分な水

を含有するペーストを調製し：

2) ペーストを所定の計上及び体積の半量に分割し、且つ

3) ペーストを凍結乾燥する

ことから成り、操作2)及び3)はどちらを先行させることもできる、均一な外観を有する、多孔性、凍結乾燥した単位製剤の製造方法。

3 発明の詳細な説明

本発明は、均一な外観を有する、新規な多孔性の凍結乾燥した固体単位製剤及びその製造方法を提供する。

本発明を要約すれば、新規な、均一な外観を有する多孔性の凍結乾燥した単位製剤は、a) 一種又は場合によってはそれ以上の活性物質、シクロデキストリン、及び、任意的に、包接を促進する添加剤から成る包接化合物；b) 少くとも一種の希釈剤及び／又は結合剤；並びにc) 任意的に、一種以上の添加剤から成っている。

特開平3-56412(2)

フランス特許第2,036,890号及び2,366,835号は、水性の媒体又は唾液中で迅速に溶解又は崩壊する特性を有する製剤を記載している。

しかしながら、活性物質の生物利用性に影響を及ぼすことなしに、経口投与用の薬物の味を隠すという問題は、未だ解決されていない。このような薬物を幼児又は老人に、且つまたのみ込むことが困難で問題がある患者に投与する場合に、特にこのようなことがあてはまる。

唾液を包含する、水性の媒体中での迅速な崩壊又は溶解の結果として、本発明の新規製剤は、苦味、刺激性、酸味などを有する物質又は容易には経口投与のために用いられないその他の受け入れ難い味の物質の味を隠すという利点と、製品の生物利用性の維持、さらには向上すら確保する活性物質の制御した溶解という利点とを結びつけながら、上記のような患者への投与を可能とする。

その上、外來の患者による使用という利点を提供する本発明の製剤は、適当な崩壊速度を確保す

物質とすることができます。

新規製剤において使用することができる活性物質は、たとえば、非ステロイド系抗リューマチ剤及び抗炎症剤（たとえば、ケトプロフェン、イブプロフェン、フルオロピロフェン、インドメタシン、フェニルブタゾン、アロブリノールなど）、麻酔薬又はその他の鎮痛剤（たとえば、パラセタモール、フェナセチンなど）、嘔吐止め剤（たとえば、コデイン、コデチリン、アリメマジンなど）、向精神薬（たとえば、トリミブラミン、アミネバチン、クロルプロマジン及びフェノチアジンの誘導体、ジアゼパム、ロラゼパン、ニトラゼパム、メプロバメート、ゾビクローン、スリクローン及びシクロピロロングループの誘導体など）、ステロイド類（たとえば、ヒドロコーチゾン、コーチゾン、プログステロン、テストステロン、ブレドニソロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベータメタゾン、パラメタゾン、フルオシノロン、ベクロメタゾンなど）、バルビツール酸塩（たとえば、バルビタール、アロバルビタール、フェノ

るためには内容物が緻密に過ぎる錠剤やゼラチンカオセルとは異なって、瞬時に有効となるという利点をも提供する。

本発明の新規な、均一な外観を有する多孔性の「凍結乾燥単位」製剤は、

a) 一種又は場合によっては二種以上の活性物質、シクロデキストリン、及び、任意的に、包接を促進する添加剤を包含する包接化合物；  
b) 少くとも一種の希釈剤及び／又は結合剤；並びに

c) 任意的に、一種以上の風味料、崩壊剤、着色剤及び／又は安定剤、すなわち、新規製薬形態の味を改善するため、崩壊を改善するため、色を変えるため及び／又は保存を改善するための添加剤を改善するための添加剤

から成っている。

この新規製剤に適する活性物質は、何らかの生理学的に活性な物質、さらに特に、味、低い溶解性又は不溶解性、不安定性及び／又は生物利用性の問題を伴なう、配合に困難を示す可能性のある

バルビタール、ペントバルビタール、アモバルビタールなど）、抗菌剤（たとえば、ペルフロキサシン及びキノロン部類の誘導体、テトラサイクリン、サイネルジスタン、メトロニダゾールなど）、アレルギーの治療のための薬物、抗喘息剤、ビタミン類（たとえば、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンD群、ビタミンK）、鎮座剤及び抗分泌剤（たとえば、オメプラゾール）、心臓血管及び脳血管拡張剤（たとえば、キナカイソール、オキシブレノロール、プロバノール、ニセルゴリン、など）、脳血管保護剤、ヘパチン性保護剤、胃腸管の治療剤、避妊薬、ワクチンなどを包含する。

加うるに、この新規製剤は、通常の使用条件下に液体である活性物質の固体としての提供をも可能とする。

この新規な单一剤形は、医学及び獣医学の両方における、あらゆる種類の物質の投与に対して、栄養剤に対して、診断薬に対して、化粧料、衛生薬及びダイエット剤（たとえば呼吸調節）又は食品添加剤の関係においてすら、適用することができます。

きる。

使用するシクロデキストリンは、 $\alpha$ 、 $\beta$ 又は $\gamma$ シクロデキストリンあるいは重合させてあるか又は、例えば、ヒドロキシエチル又はヒドロキシプロピル基によって置換してあるシクロデキストリンから、同様に具合よく選択することができるが、原則として、 $\beta$ -シクロデキストリンの使用が好ましい。

希釈剤は、新規ガレスス剤形の物理的性質を改善する、製薬学的に許容できる、好ましくは可溶性の物質と选ぶことができる。これらの物質は、特に、マンニトール、ラクトース、グリココール、ソルビトール、グルコース、マルトデキストリン、シクロデキストリン又はそれらの混合物、あるいは場合によっては酸化物（酸化マグネシウム）、炭酸塩（炭酸カルシウム）、りん酸塩（りん酸三カルシウム）又はセルロース（マイクロクリスタリンセルロース）から選ぶことができる。

結合剤、製薬学的に許容でき且つ包接化合物に対して不活性である、何らかの水溶性又は分散性

一種以上の結合剤を同時に含有することもまた有利であるということを了解すべきである。

加うるに、新規ガレスス剤形は、たとえば、着色剤、風味改善剤、防腐剤、崩壊を防ぐための薬剤、又は混合物の他の部分と適合するその他の物質のような、他の添加剤を含有することができる。

風味又は味の改善剤は、特に、スクロース、グルコース、キシロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、サッカリン、サッカリナート、シクタメート、アスパラルテーム又はくえん酸、アスコルビン酸又は酒石酸、又は食品又は製薬工業において味の改善のために一般的に用いられ且つ接触する物質と適合する、その他の物質と选ぶことができる。

着色剤及び防腐剤は、製薬及び食品工業において汎用されるものである。

崩壊を改善するための添加剤としては、親水性希釈剤又は崩壊剤、特に糖類（たとえばラクトース、グルコース、マンニトール、レブロース、ソルビトール及びマルトデキストリン）又はシリカ

物質と选ぶことができる。これらの物質は、特に、ゼラチンまたは部分的に加水分解したゼラチンのようなポリペプチド、コロイド類、高分子量の多糖類、コロイド溶液を与えることができる高分子、たとえば天然樹脂（アラビアゴム、トラガカントゴムなど）、合成又は半合成樹脂（グリコシルグルテン、キサンタンゴムなど）、デキストラン、デキストリン、アルギニン酸塩（アルギン酸塩）、ベクチン酸塩、セルロース誘導体（マイクロクリスタリンセルロース、カルボキシメチルセルロースなど）、分散性澱粉誘導体、コロイド状シリカ、ペントナイト又は、さらに、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール（特にPEG 20,000 及びPEG 6,000）、アクリル重合体又は共重合体のような、その他の支持材料あるいはその上に、上記のような物質の混合物から選ぶことができる。

この新規製剤は、上記の希釈剤及び結合剤から選んだ少くとも一種の物質を必ずしも含有していないなければならないが、一種以上の希釈剤及び／又は

を使用することができる。

包接を促進する添加剤は、特に緩衝剤又はその他の電解質溶液から、あるいは活性物質のための共溶剤から選ぶことができる。たとえば、塩化ナトリウム又はジオクチルスルホ酸ナトリウムを有利に添加することができる。

さらに発明は：

- 1) a) ~ c) において先に上げた各成分及びペーストの粘度を必要な値に調節するために十分な水を含有するペーストを調製し、次いで、どちらかの順序で、
- 2) ペーストを所定の形状及び体積の単位量に分割し、且つ
- 3) ペーストを凍結乾燥する

ことから成る新規製剤の製造方法を提供する。

活性物質とシクロデキストリンによって生成される包接化合物は、凍結乾燥すべきペーストの構成前に、又はペーストの調製の間にその場で、調製することができる。この第二の方法は、凍結乾燥すべき混合物を单一操作で調製することを可能

とするから、特に有利である。

さらに、生成物の分割は、凍結乾燥後に機械的に行なうこともできるが、凍結乾燥前に、所定の形状と寸法のセル中にペーストを分割することが好適であるということを了解すべきであって、活性物質の用量及びセル形状と寸法は、各単位用量中に活性物質の正確な量が得られるように計算する。

あらかじめ包接化合物を調製するときは、それを液体経路（共沈段）によって又は固体経路（混和）によって得ることができる。活性物質のシクロデキストリンに対する相対的な量（モル単位）は、 $1/1 \sim 1/10$  の範囲の割合で変えることができる。包接化合物は、特に、少量の水の存在において（包接プロセスを可能とするために適する流動性のペーストを得るために）、適当な量を混合し、次いで得られた懸濁物を乾燥することによって調製することができる。

包接化合物をその場で調製するときは、各成分を、凍結乾燥を意図するペーストに対して、前記

凍結乾燥すべきペーストを形成させるために導入する水の量は、得られる懸濁物が生成物の良好な分割を可能とするレオロジー特性（流動性、混合の均一性、分割体積の均一性、分割の間の懸濁物の安定性）を有するように、決定する。多くの場合に、水の量は、固体物質が混合物の約 50% を占めるように調節する。一般に、混合物の乾燥物に対して 35 ~ 80% の範囲で変えることができる。

凍結乾燥すべきペースト又は包接化合物を構成する混合物（後者を別個に調製する場合）は、一般に室温で調製するが、それらは 5% から約 80% に至るまで（当該活性物質がその温度で安定である場合に限る）の範囲の温度において調節することもできる。

結合剤、希釈剤又は水の量、又は成分の性質に関する変更は、調製する单一剤形の量の変更をも包含し、かくして制御した溶解性を有する製品の調製を可能とする。

懸濁物の分割は、一次包装材料中に入手により

の割合と同一の割合で、導入する。

原則として、包接化合物の全量は、活性物質の種類に関係して変化させることができるが、この新規固体剤形は、高い含量の活性物質を含有する用量単位を調製することを可能ならしめるということは明らかである。一般に、包接化合物の量は、固体含量の重量で 98% に至るまでとすることができますが、混合物の乾燥重量の 18 ~ 98% を占めることが好適である。

新規ガレスス剤形のもう一つの利点は、包接化合物を製造するときの全分子量の増大のために、使用量がきわめて低い活性物質の場合において、より良い混合の均一性を達成することを可能にするということである。

希釈剤は凍結乾燥生成物の全乾燥重量の 0 ~ 80% を占めることができる。

一般に、結合剤は、必ずしも不可欠ではないが、それらは凍結乾燥生成物の乾燥重量の 0.01 ~ 10%、軽ましくは 0.5 ~ 3% を占めることができる。

又は自動的に行なうことができる。一般に、そのために用意されるセルは、ポリ塩化ビニルから成る。

凍結乾燥は、水中で又は直接的に唾液中での迅速な崩壊を可能とする多孔性構造を、新規剤形に対して付与する。

本発明による新規单一剤形は、特に経口投与を指向するが、直腸又は腔を経由する投与にも使用することができる。

新規单一剤形が提供する有利点に鑑みて、それは小児科又は老人医療を目的とする製薬处方物としての使用を特に指向することできる。それは、不溶性、不安定性、受容出来ない味又は不十分な生物利用性を有する活性物質の場合に、特に興味がある。

以下の実施例は、本発明を例証するものである。

#### 実施例 1

活性物質と賦形剤を含有し且つ下記の組成（単位处方物）を有するプレミックスを、オルサ型逆層混合機中で調製する：

ケトプロフェン	0.025 g
β-シクロデキストリン	0.554 g
デキストラン-70	0.020 g
マンニトール	0.100 g
風味剤	0.030 g
アスパルテーム	0.010 g

粉末剤を30分乾燥混合したのち、1単位当たり0.310 gの水を加え、それを室温で1時間混和する。

このようにして得られた濃厚懸濁物を、チクス分割機を用いて、1.2 ccのポリ塩化ビニルセル中に分割する。

懸濁液を含有するポリ塩化ビニルセルシートを、分割の直後に、凍結乾燥器中に導入して、-50度の温度で常圧において約2時間凍結する。減圧下に12時間乾燥したのち、5段ずつの段階で、徐々に30度まで温度を上げる。

得られた凍結乾燥生成物を、碎くことなくセルから押出すことを可能とするために十分に薄いアルミニウム箔でヒートシールすることによって、

マンニトール	0.101 g
ラクトース	0.101 g
風味剤	0.036 g
アスパルテーム	0.008 g

によって出発する以外は、実施例1に記載の手順を用い、0.500 gの水の添加後に1.6 ccのポリ塩化ビニルセル中に分割した凍結乾燥物を調製すると、それは本発明による使用に適する硬さと崩壊性を有する。

#### 実施例 4

下記成分：

ケトプロフェン	0.025 g
β-シクロデキストリン	0.558 g
マンニトール	0.294 g
ラクトース	0.146 g
風味剤	0.046 g
アスパルテーム	0.011 g

を用いる以外は、実施例1の手順に従い、0.648 gの水の添加、室温における1時間の混合、1.6 ccのポリ塩化ビニルセル中への分割、次

直接に包装する。

凍結乾燥生成物の水中での崩壊時間は、1~3分間の間にある。

#### 実施例 2

下記の成分（単位处方物）：

ケトプロフェン	0.050 g
β-シクロデキストリン	1.108 g
デキストラン70	0.020 g
風味剤	0.030 g
アスパルテーム	0.010 g

を用いる以外は、実施例1の手順を繰返し0.480 gの水の添加後に1.6 ccのポリ塩化ビニルセル中に分割し、凍結乾燥生成物を調製すると、それは本発明に従う使用に適する硬さと崩壊性を有している。

#### 実施例 3

下記成分（単位处方物）：

ケトプロフェン	0.025 g
β-シクロデキストリン	0.558 g
粉末状シリカ	0.004 g

いで凍結乾燥及び包装後に、良好な硬さと崩壊性を有する凍結乾燥製品が得られている。

#### 実施例 5

下記出発成分（単一处方物）：

ケトプロフェン	0.025 g
β-シクロデキストリン	0.557 g
ジオクチルスルホ	
こはく酸ナトリウム	0.001 g
ラクトース	0.086 g
ソルビドール	0.029 g
風味剤	0.032 g
アスパルテーム	0.007 g

から出発する以外は、実施例1の手順に従い、0.470 gの水の添加、室温で1時間の混合、1.2 ccポリ塩化ビニルセルへの分割、次いで凍結乾燥と包装後に、適当な硬さと崩壊性を有する凍結乾燥製品が得られる。

#### 実施例 6

オルサ型の遊星混合機中の5分間の混合によつてプレミックス（単一处方物）：

特開平3-56412(6)

ケブトロフェン 0.025 g  
 $\beta$ -シクロデキストリン 0.558 g

を調製する。

得られた混合物を水(小量)で温らし、30℃で30分間混和したのち、オープン中で乾燥し、0.5 mmの格子上でふるう。

このようにして得た包接化合物を下記の試形剤：

マンニトール 0.294 g  
 ラクトース 0.146 g  
 風味剤 0.046 g  
 アスパルテーム 0.010 g

と30分間乾燥混和する。

0.864 gの水の添加と1時間の混和後に、懸濁物を1.6 ccのポリ塩化ビニルセル中に分割したのち、実施例1と同様にして凍結乾燥し包装する。

実施例 7

1単位当たり700 mgの水を用いて凍結乾燥すべきペーストを調製する以外は、実施例1に記し

を1.2 ccのポリ塩化ビニルセル中に分割したのち、-10℃で1時間の凍結乾燥を行なう。

実施例 8

单一処法：

ジピクロン 0.030 g  
 $\beta$ -シクロデキストリン 0.220 g  
 ラクトース 0.250 g  
 マンニトール 0.250 g  
 オレンジ風味剤 0.030 g  
 アスパラターム 0.010 g

0.500 gの水の添加、混合、分割及び凍結乾燥後に、適当な硬さと崩壊性(3分以下)の凍結製品を得る。

実施例 9

単位処法：

フェノバルビタール 0.100 g  
 $\beta$ -シクロデキストリン 0.490 g  
 ラクトース 0.100 g  
 マンニトール 0.100 g  
 オレンジ風味剤 0.030 g

た手順を用いて下記組成：

トリミプラミン  
 メタンスルホナート 33.16 mg  
 デキストラン70 20.00 mg  
 $\beta$ -シクロデキストリン 1000,000 mg  
 の、25 mgのトリミプラミン塩基を含有する凍結乾燥生成物を調製する。

得られた凍結乾燥製品は可溶性、無味且つ非吸湿性である。

実施例 8～13

均一な混合物を得るために、活性物質と $\beta$ -シクロデキストリンを15分間乾燥混和する。

得られた混合物を十分な量の水で温らして、補足の試形剤の添加後に、手によって分割することができる(適当な粘度)ペースト状の懸濁物を得る。セルの充填限度に相当する最大量は、1.2 ccのセルの場合には1.34 gに固定する。

混合は、室温で中間的な速度において3時間(任意の時間)行なう。補足的な試形剤を、混合の終了の30分前に加える。ペースト状の懸濁物

アスパルテーム 0.010 g  
 0.500 gの水の添加、混合、分割及び凍結乾燥後に、適当な硬さと崩壊性(3分以下)の凍結乾燥製品を得る。

実施例 10

単位処法：

ビタミンA 0.060 g  
 $\beta$ -シクロデキストリン 0.148 g  
 ラクトース 0.300 g  
 マンニトール 0.300 g  
 オレンジ風味剤 0.030 g  
 アスパルテーム 0.010 g

0.500 gの水の添加、混合、分割及び凍結乾燥後に、適当な硬さと崩壊性(3分以下)の凍結乾燥製品を得る。

実施例 11

単位処法：

レモンエッセンス 0.025 g  
 $\beta$ -シクロデキストリン 0.250 g  
 ライオック級ラクトース 0.050 g

マンニトール 0.050 g  
アスパルテーム 0.005 g

0.600 g の水添加、混合、分割及び凍結乾燥後に、適当な硬さと崩壊性（3分以下）の凍結乾燥製品を得る。

## 実施例 12

## 単位処法：

天然ブリスチナマイシン 0.100 g  
 $\beta$ -シクロデキストリン 0.490 g  
ラクトース 0.100 g  
マンニトール 0.100 g  
オレンジ風味剤 0.030 g  
アスパルテーム 0.010 g

0.750 g の水の添加、混合、分割及び凍結乾燥後に、適当な硬さと崩壊性（3分以下）の凍結乾燥製品を得る。

## 実施例 13

## 単位処法：

ビタミンD<sub>3</sub> 0.005 g  
 $\beta$ -シクロデキストリン 0.148 g

3. 活性物質はケトプロフェン、ゾビクロン、トリミプラミン、フェノバルビタール又はビタミンAである上記第2項記載の製剤。

4. 1) a) 一種以上の活性物質、シクロデキストリン、及び、任意的に、包接を促進する添付剤から成る包接化合物；  
b) 少くとも一種の希釈剤及び／又は結合剤；並びに  
c) 任意的に、一種以上の風味料、崩壊剤、着色剤及び／又は安定剤、並びにペーストの粘度を必要な値に調節するために十分な水

を含有するペーストを調製し；

2) ペーストを所定の計上及び体積の単位量に分割し、且つ

3) ペーストを凍結乾燥する

ことから成り、操作2)及び3)はどちらを先行させることもできる、均一な外観を有する、多孔性、凍結乾燥した単位製剤の製造方法。

5. 包接化合物は、凍結乾燥すべきペーストの

ライオック級ラクトース 0.300 g

マンニトール 0.300 g  
風味料 0.030 g  
アスパルテーム 0.010 g

0.300 g の水の、添加、混合、分割及び凍結乾燥後に、適当な硬さと崩壊時間（3分以下）の凍結乾燥製品を得る。

本発明の主な特徴及び態様を記すと次のとおりである。

1. a) 一種以上の活性物質、シクロデキストリン、及び、任意的に、包接を促進する添付剤から成る包接化合物；

b) 少くとも一種の希釈剤及び／又は結合剤；並びに

c) 任意的に、一種以上の風味料、崩壊剤、着色剤及び／又は安定剤

から成る、均一な外観を、有する、多孔性、凍結乾燥した単位製剤。

2. 活性物質は向精神薬、抗アレルギー剤、抗炎症剤又はビタミンである上記第1項記載の製剤。

調製前に別個に調製する上記第4項記載の方法。

6. 包接化合物は、凍結乾燥すべきペーストの調製の間にその場で調製する上記第4項記載の方法。

特許出願人 ローン・ブラン・サント

代理人 弁理士 小田島 平吉

